



TITLE:

Percutaneous sensitization is limited by in situ inhibition of cutaneous dendritic cell migration via skin-resident regulatory T cells(Abstract_要旨)

AUTHOR(S):

Hanakawa, Sho

CITATION:

Hanakawa, Sho. Percutaneous sensitization is limited by in situ inhibition of cutaneous dendritic cell migration via skin-resident regulatory T cells. 京都大学, 2019, 博士(医科学)

ISSUE DATE:

2019-11-25

URL:

<https://doi.org/10.14989/doctor.k22122>

RIGHT:

DOI: 10.1016/j.jaci.2019.05.033

京都大学	博士（ 医科学 ）	氏 名	花川 奨
論文題目	Percutaneous sensitization is limited by <i>in situ</i> inhibition of cutaneous dendritic cell migration via skin-resident regulatory T cells (経皮感作は皮膚制御性 T 細胞による樹状細胞遊走の阻害を介して制限されている)		
(論文内容の要旨)			
<p>抗原の経皮感作は、皮膚疾患のみにとどまらず、全身性金属アレルギーや喘息、食物アレルギーなど様々なアレルギー疾患を引き起こす。そのため、これらのアレルギー疾患を予防あるいは治療していくうえで、経皮感作の感受性を増加させる要因を理解することは非常に重要である。</p> <p>皮膚への抗原曝露は遅延型や即時型アレルギーの発症を誘導する。前者は抗原特異的なエフェクターT 細胞の分化誘導、後者は T 細胞依存的な B 細胞からの抗原特異的 IgE の産生誘導に起因する。これら一連の免疫反応は、抗原を捕らえた樹状細胞の、皮膚から所属リンパ節への遊走に依存している。従って、皮膚に存在する細胞は、樹状細胞の活性化や遊走を制御する結果、経皮感作の感受性に影響を与える可能性がある。しかし、皮膚に分布する特定の免疫細胞の数的・質的異常が、経皮感作に影響しうるかは未だ明らかにされていない。</p> <p>FOXP3 陽性制御性 T 細胞は、抗原に対する過剰な免疫応答の抑制や、自己免疫寛容の維持に特化した、機能的に特異な T 細胞サブセットである。制御性 T 細胞はマウス・ヒトの正常皮膚に多数存在しており、皮膚 CD4 陽性 T 細胞のおよそ半分に相当する。皮膚由来抗原に特異的な制御性 T 細胞は定常状態で皮膚へ走行し、皮膚炎の自然発症を防いでいることが知られている。一方で、皮膚に分布する制御性 T 細胞が外来抗原の経皮曝露に対する免疫応答を制御するかは不明であった。</p> <p>本研究は、抗原曝露部位における皮膚制御性 T 細胞の数的あるいは機能的な異常が、樹状細胞の所属リンパ節への遊走を増加させ、抗原特異的なエフェクターT 細胞分化や B 細胞からの IgE 産生を亢進させることを明らかにした。まず、Foxp3 陽性制御性 T 細胞特異的にジフテリア毒素受容体を発現するマウスの耳介皮内にジフテリア毒素を投与することにより、投与部の皮膚制御性 T 細胞を選択的に減少させる実験系を確立した。皮膚制御性 T 細胞を選択的に減少させると、抗原の経皮曝露後に抗原を貪食した皮膚樹状細胞のリンパ節への遊走が増加し、リンパ節内での抗原特異的なエフェクターT 細胞や IgE 産生 B 細胞の分化が亢進した。RNA シーケンシングを用いた過去の知見より、皮膚制御性 T 細胞は抑制因子として IL-10 を高発現することが知られている。実際に、IL-10 レポーターマウスの皮膚を解析したところ、制御性 T 細胞のうち約 30-40%が IL-10 を発現していた。また、ヒト皮膚切片の <i>Il10</i> 発現を <i>in situ</i> hybridization 法により検証した結果、マウスと同程度に FOXP3 陽性細胞は <i>Il10</i> を発現していた。そして、皮膚制御性 T 細胞特異的に IL-10 を欠失した骨髓混合キメラマウスでは、抗原の経皮曝露後に抗原を貪食した皮膚樹状細胞のリンパ節への遊走が増加した。</p> <p>以上の結果より、抗原曝露部位の皮膚制御性 T 細胞が局所で樹状細胞の遊走を阻害することで、経皮感作は制限されていることが明らかとなった。また、皮膚制御性 T 細胞の制御機構として、IL-10 が重要であることが示唆された。</p>			

(論文審査の結果の要旨)			
<p>本研究は、抗原曝露部皮膚における制御性 T 細胞の数的減少あるいは機能不全が、皮膚樹状細胞の所属リンパ節への遊走を増加させ、経皮感作を増強させることを明らかにした。まず、Foxp3 陽性制御性 T 細胞特異的にジフテリア毒素受容体を発現するマウスの耳介皮内にジフテリア毒素を投与することで、投与部の皮膚制御性 T 細胞を選択的に減少させる実験系を確立した。皮膚制御性 T 細胞を減少させると、抗原曝露後に抗原を貪食してリンパ節へ遊走する皮膚樹状細胞が増加し、抗原特異的なエフェクターT細胞や IgE 産生 B 細胞サブセットへの分化が亢進した。IL-10 レポーターマウスの耳介皮膚を解析したところ、皮膚制御性 T 細胞のうち約 40%が IL-10 を発現していた。また、ヒト皮膚切片の <i>II10</i> 発現を検証した結果、FOXP3 陽性細胞のうち約 30%が <i>II10</i> を発現していた。皮膚制御性 T 細胞が IL-10 を発現しない骨髓混合キメラマウスでは、抗原曝露後に皮膚樹状細胞のリンパ節への遊走が増加した。以上の結果から、抗原曝露部位の皮膚制御性 T 細胞は皮膚局所で樹状細胞の遊走を阻害し、経皮感作を制限していることが明らかとなった。また、抑制機構として IL-10 の重要性が示唆された。</p> <p>以上の研究は経皮感作における皮膚制御性 T 細胞の抑制機序解明に貢献し、今後のアレルギー疾患の予防あるいは治療の改善に寄与するところが多い。</p> <p>したがって、本論文は博士（医科学）の学位論文として価値あるものと認める。</p> <p>なお、本学位授与申請者は、令和元年 9 月 1 3 日実施の論文内容とそれに関連した試問を受け、合格と認められたものである。</p>			
要旨公開可能日： 年 月 日 以降			